

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
DER BROMIDKONZENTRATIONEN
IM BLUT NACH HALOTHANNARKOSE**

Dag Lindström
—

1977
—

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER BROMIDKONZENTRATIONEN IM
BLUT NACH HALOTHANNARKOSE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dag Lindström
aus
München

München 1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Döenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1977

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Versuchspersonen	3
2. Durchführung der Narkose	4
3. Bestimmung der Bromidkonzentration im Blut	6
a) Entnahme der Proben	6
b) Prinzip der Röntgenfluores- zenanalyse (RFA)	6
c) Messapparatur	6
d) Bestimmung der Analysenlinie	7
e) Vorversuche	8
f) Vorbehandlung der Proben	9
g) Statistik	10
III. Darstellung der Ergebnisse	12
IV. Diskussion	22
V. Zusammenfassung	30
VI. Literaturverzeichnis	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0108

I. EINLEITUNG

Das Inhalationsnarkotikum Halothan (1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloro-äthan) wurde 1956 in die Anästhesie eingeführt. Dank seiner guten pharmakologischen Eigenschaften und seiner Vorzüge in der Anwendung fand es bald allgemeine Verbreitung. Allein bis zum Jahre 1963 wurden ca. 30 Millionen Narkosen mit Halothan durchgeführt(5), und gegenwärtig ist Halothan das bekannteste und gebräuchteste Inhalationsnarkotikum(33). Daher fanden in den frühen sechziger Jahren Veröffentlichungen, in denen postoperative Leberschäden in Zusammenhang mit vorangegangener Halothannarkose gebracht wurden, großes Interesse. Es wurden direkte toxische Einflüsse des Halothan und seiner Abbauprodukte auf die Leber oder ein allergisches Geschehen als Ursachen diskutiert(7). Ebenso häufig wurde aber auch die Unbedenklichkeit der Halothannarkose behauptet. Endgültig ist die Frage der Lebertoxizität des Halothan auch heute noch nicht geklärt.

Die Auseinandersetzungen über Leberschäden nach Halothannarkose lenkten das Interesse auf den Abbau des Halothan im Organismus. Nach umfangreichen Untersuchungen gilt heute als sicher, daß 12-20% des zugeführten Halothan metabolisiert werden(24). Nach Dehalogenierung des Halothanmoleküls unter Bildung von Brom und Chlor führt der Abbauweg über eine Reihe von Zwischenprodukten zu Trifluoressigsäure, die im Urin ausgeschieden wird(11). Mehrfach wurde über eine Beeinflussung der Abbaurate von Halothan durch Barbiturate und andere Medikamente, aber auch durch Halothan selbst berichtet (21,25,30,34). In neuerer Zeit wurden hohe Serumbromidspiegel nach Halothannarkose beobachtet. Sie werden für postoperative

psychische Alterationen verantwortlich gemacht und stehen heute im Mittelpunkt der Diskussion um die Nebenwirkungen des Halothan(2,12,18,28).

Nachdem die Abspaltung von Bromid als der erste Schritt im Abbau des Halothan gesichert ist(11), liegt es nahe, die Bromidkonzentration im Blut nach Halothannarkose als Parameter für Untersuchungen der Kinetik des Halothanstoffwechsels heranzuziehen. Von daher sind neue Erkenntnisse über Hemmung oder Förderung des Abbaus durch andere Pharmaka und durch Halothan selbst, sowie zur Frage psychotroper Wirkungen von Bromid nach Halothannarkose zu erwarten.

In der vorliegenden Arbeit soll die Bromidkinetik nach Halothannarkose an einem Kollektiv von gesunden Versuchspersonen untersucht werden, die jeweils unter gleichen Bedingungen untersucht wurden. Es soll diskutiert werden, ob die gefundenen Bromidkonzentrationen ausreichen, um psychische Alterationen hervorzurufen.

Ein weiteres Kollektiv von gesunden Probanden, die vor der Narkose jeweils täglich 0,2g Phenobarbital über 10 Tage eingenommen hatten, soll damit verglichen werden. So soll geprüft werden, ob durch Phenobarbital eine Steigerung der Bromidfreisetzung bewirkt wird, was als Modell für vermehrten Halothanabbau nach Enzyminduktion durch zahlreiche andere Medikamente von klinischer Bedeutung wäre.

II. METHODIK

1. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 15 männlichen, freiwilligen Versuchspersonen im Alter von 20 bis 28 Jahren vorgenommen. Alle hatten in den letzten sechs Monaten nach eigenen Angaben keine Medikamente eingenommen. Vor der Narkose wurden folgende Parameter überprüft: Serum-GOT, Serum-GPT, LDH, α -HBDH, Cholesterinesterase, Bilirubin, Serum-elektrophorese. Die Probanden wurden von einem Anästhesisten, der auch die Narkose durchführte, über mögliche Risiken aufgeklärt.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A mit 7 und Gruppe B mit 8 Probanden. Die Probanden der Gruppe A kamen ohne Vorbehandlung zur Narkose, die der Gruppe B hatten bis 2 Tage vor Narkosebeginn 7 Tage lang jeweils 0,2g Phenobarbital eingenommen.

2. Durchführung der Narkose

Folgende Medikamente wurden verwendet:

Atropin.sulf	als Prämedikation zur Dämpfung parasymphathischer Reflexe.
Alloferin	ein halbsynthetisches Curarede- rivat zur Vorbeugung von Neben- wirkungen nach Suxamethoniumgabe und zur weiteren Relaxierung nach der Intubation. Alloferin wird teil- weise in der Leber abgebaut.
Etomidate	ein kurzwirkendes injizierbares Hyp- notikum. Es wird schnell von der un- spezifischen Cholinesterase abgebaut. Bereits nach acht Minuten sind nur noch acht Prozent der injizierten Menge nachweisbar.
Suxamethonium	zur Relaxierung während der Intuba- tion. Es wird ebenfalls schnell durch die unspezifische Cholinesterase ab- gebaut.

Alle Medikamente wurden i.v. appliziert.

Die Narkose verlief nach folgendem Schema:

(Die Zeitangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt 0 = Narkosebeginn)

-5 min	Atropin.sulf.	0,5 mg
-3 min	Alloferin	2-3 mg
0 min	Etomidate	0,15 mg/kg
	Suxamethonium	1,5 mg/kg
	Intubation und kontrollierte Beatmung mit Halothan 0,7 Vol% und N_2O/O_2 -Gemisch im Verhältnis 4:2. Atemzugvolumen 10 ml/kg, Atemfrequenz 12/min. Weitere Relaxierung mit Alloferin.	
60 min	Halothan- N_2O/O_2 -Gemisch wird durch reinen Sauerstoff ersetzt.	
64-67 min	Extubation	

3. Bestimmung der Bromidkonzentration im Blut

a) Entnahme der Proben

Zur Bestimmung der Bromidkonzentration wurden aus der rechten V. cubiti ant. jeweils 10 ml Blut in eine Spritze mit 0,2 ml Heparin aufgezogen. Die Entnahme erfolgte zu den Zeitpunkten: -10 min, 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 4h, 8h, 24h, 48h und sieben Tage nach Narkosebeginn. Von der entnommenen Menge wurden 2 ml zur Bestimmung der Halothankonzentration im Rahmen einer anderen Untersuchung bereitgestellt. Die Proben wurden bis zum Beginn der Analysen tiefgefroren aufbewahrt.

b) Prinzip der Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)

Die Bestimmung der Bromidkonzentration im Blut erfolgte durch Röntgenfluoreszenzanalyse(16). Dabei wird die Probe in den Strahlengang einer Röntgenröhre gebracht. Die in der Probe enthaltenen Elemente senden nach Anregung je ein spezifisches Fluoreszenzspektrum aus, dessen Intensität der Konzentration proportional ist.

c) Messapparatur

Die Röntgenfluoreszenzanalyse wurde in der nach Hauck modifizierten Form angewendet(15). Gemessen wurde mit dem Apparat Kristalloflex der Firma Siemens mit Zusatz für Röntgenfluoreszenzanalysen in Luft. Eine Molybdänröhre, die bei allen Messungen mit 32 mA bei 56 kV betrieben wurde, diente als Strahlungsquelle. Ein Lithiumfluoridkristall zerlegte die Fluoreszenzstrahlung in die spektralen Anteile. Ein Geiger-Müller-Zählrohr besorgte die Umsetzung in elektrische Impulse. Die Zählrohrspan-

nung betrug 1000 Volt. Die Messküvetten aus Polyäthylén waren mit einem Teflonfenster versehen. Es wurde die vom Hersteller des Gerätes gelieferte Form mit 5 ml Inhalt verwendet. Ein digitaler Impulszähler gab die Impulsrate nach jeweils 4 min über einen Drucker aus.

Als Analysenlinie wurde die K_{α} -Linie des Bromspektrums gewählt. Der Untergrund, d.h. die nicht von Brom-Atomen stammende Komponente der Fluoreszenzstrahlung, wurde bei jeder Messung $0,5^{\circ}$ neben der Analysenlinie auf der kürzerwelligen Seite bestimmt.

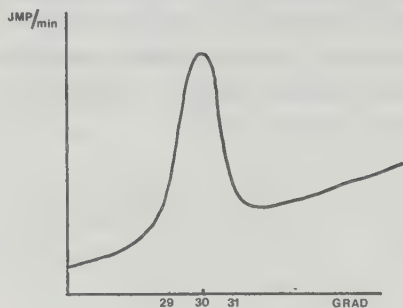
Eine Messung bestand aus vier Teilmessungen von 4 min Dauer. Nach jeder Teilmessung gab der automatische Drucker die Impulssumme aus. Das arithmetische Mittel der Teilmessungen wurde anhand einer Eichkurve der jeweiligen Konzentration zugeordnet.

d) Bestimmung der Analysenlinie

Zur Festlegung der Analysenlinie auf dem Goniometer des Kristalloflex wurde folgendermaßen verfahren:

Der Detektor wurde an einen Kompensographen angeschlossen, welcher die Intensität der Fluoreszenzstrahlung in Abhängigkeit von dem Winkel zwischen Detektor und Beugungskristall registrierte. Dann wurde kontinuierlich der Bereich durchfahren, in dem das Intensitätsmaximum zu erwarten war.

Der Kompensograph schrieb folgende Kurve:



Wie ersichtlich, lag der Gipfel der Kurve bei schätzungsweise $30,0^\circ$. Das Goniometer wurde auf die linke Flanke der Kurve bei $29,25^\circ$ fest eingestellt. Der Kompensograph schrieb jetzt eine waagerechte Linie. Durch manuelles Weiterdrehen des Goniometers in Richtung auf größeren Winkel wurde ein Wert gefunden, bei dem der Kompensograph die gleiche Intensität wie bei $29,25^\circ$ anzeigte. Dieser Wert betrug $30,75^\circ$. Beim arithmetischen Mittel zwischen $29,25^\circ$ und $30,75^\circ$, nämlich $30,0^\circ$ konnte das Maximum der Kurve angenommen werden. Alle Messungen zur Bromidbestimmung wurden bei einer Goniometereinstellung von $30,0^\circ$ vorgenommen.

e) Vorversuche

Die unbehandelten Proben enthielten neben Bromid auch bromhaltiges Halothan. Da im Rahmen einer anderen Untersuchung die Halothankonzentrationen im Blut bestimmt wurden(4), hätte theoretisch der durch Halothan bedingte Messfehler rechnerisch eliminiert werden können. Es traten je-

doch während des Messvorgangs in den Küvetten Temperaturen um 50°C auf, so daß mit schwer zu kontrollierender Verdampfung des Halothan zu rechnen war. Deshalb mußte das Halothan vor der Messung möglichst quantitativ entfernt werden.

Die Austreibung durch Erwärmen erwies sich als zu zeitaufwendig, da wegen der Proteine im Blut nicht über 50°C erwärmt werden konnte. In weiteren Vorversuchen zeigte sich, daß nach einmaligem Ausschütteln der Proben mit 50 ml Petroleumbenzin über 5 min kein an Halothan gebundenes Brom mehr in die Messung einging.

Das nach Ausschütteln im Blut teilweise emulgierte Petroleumbenzin führte bei der anschließenden Messung zu störender Schaumbildung in der Küvette. Es mußte durch Zentrifugieren mit 100 g über 10 min und anschließendes Erwärmen im Wasserbad beseitigt werden.

In einem weiteren Vorversuch wurde der Messfehler der Versuchsanordnung überprüft: acht Messungen der gleichen, ausgeschüttelten Probe mit 0,6 mg% Bromidgehalt ergaben einen Fehler von 8,5% des Mittelwertes.

Zur Erstellung einer Eichkurve wurden drei Standardlösungen mit 1, 5 und 10 mg Bromid (entsprechend 1,49, 7,45 und 14,9 mg Kaliumbromid) in 100 ml Aqua dest. hergestellt. Jede Standardlösung wurde fünf mal gemessen. Das arithmetische Mittel aus den fünf Messungen wurde jeweils der entsprechenden Konzentration zugeordnet.

f) Vorbehandlung der Proben

Vor der Messung wurden die Proben bei Zimmertemperatur aufgetaut und dann folgenden Arbeitsschritten unterworfen:

1. 5 min Ausschütteln in einem Scheidetrichter mit 50 ml Petroleumbenzin (Siedepunkt $60-80^{\circ}\text{C}$).

2. Absaugen des Überstandes aus Petroleumbenzin mit der Wasserstrahlpumpe.
3. Zentrifugieren mit 100 g über 10 min.
4. Absaugen des Überstandes mit der Wasserstrahlpumpe.
5. Erwärmen im Wasserbad bei 50°C über 10 min.

Dann wurden 5 ml der Probe in eine Küvette gefüllt und wie beschrieben gemessen.

g) Statistik

Durch statistische Auswertung der Ergebnisse sollte die Frage beantwortet werden: Unterscheiden sich die Bromidkonzentrationen mit Phenobarbital vorbehandelter Probanden signifikant von den Bromidkonzentrationen unbehandelter Probanden?

Zuerst wurde für jeden Entnahmezeitpunkt in Gruppe A und Gruppe B der Mittelwert berechnet:

$$M = \frac{\sum x}{n}$$

($\sum x$ = Summe der Messwerte, n = Anzahl der Probanden)

Die Standardabweichung ergab sich aus

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x-M)^2}{n}}$$

Zu jeder Entnahmezeit wurde der Faktor F berechnet.

Dabei ist die Varianz $V = s^2$

$$F = \frac{\text{Varianz B}}{\text{Varianz A}}$$

für Varianz A > Varianz B

beziehungsweise

$$F = \frac{1}{\frac{\text{Varianz B}}{\text{Varianz A}}}$$

für Varianz B < Varianz A

Da in allen Fällen galt: $F < 4$, konnte zur Beantwortung der Ausgangsfrage der t-Test für homogene Varianzen mit zweiseitiger Fragestellung angewendet werden.

Dazu wurde als Nullhypothese aufgestellt:

Die Werte der Gruppen A und B gehören einer Grundgesamtheit mit dem Mittelwert M und der Varianz V an.

Zur Überprüfung der Hypothese wurde t berechnet:

$$\hat{t} = \frac{n_A s_A^2 + n_B s_B^2}{n_A + n_B - 2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}$$

Wegen der geringen Zahl der Versuchspersonen wurde ein Signifikanzniveau von 95% gewählt. Der errechnete $\hat{t}$ -Wert wurde in der einschlägigen Tabelle mit dem t-Wert verglichen, der bei $15 - 2 = 13$ Freiheitsgraden eine Wahrscheinlichkeit von 5% hat.

Im Falle $\hat{t} > t$ wurde die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese - Gruppe A und Gruppe B gehören verschiedenen Grundgesamtheiten an - wurde angenommen.

Im Falle $\hat{t} < t$ wurde die Nullhypothese - A und B gehören der gleichen Grundgesamtheit an - bestätigt.

III. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die mittleren Bromidkonzentrationen von Gruppe A und B. In Abbildung 3 sind die Ergebnisse beider Gruppen gleichzeitig dargestellt.

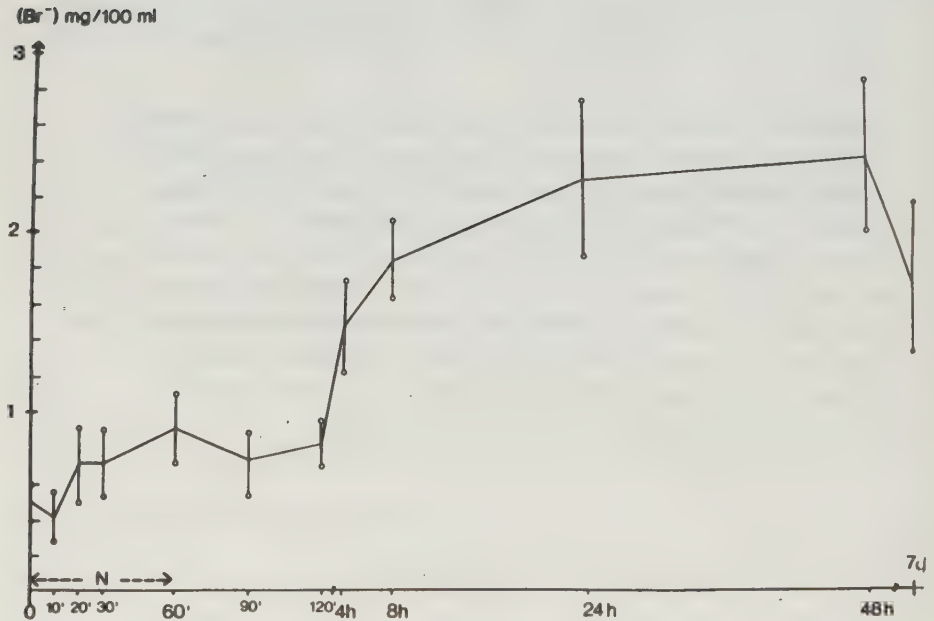


Abb. 1

Mittlere Bromidkonzentrationen Gruppe A (Kontrollgruppe) mit Standardabweichungen.

N = Narkose

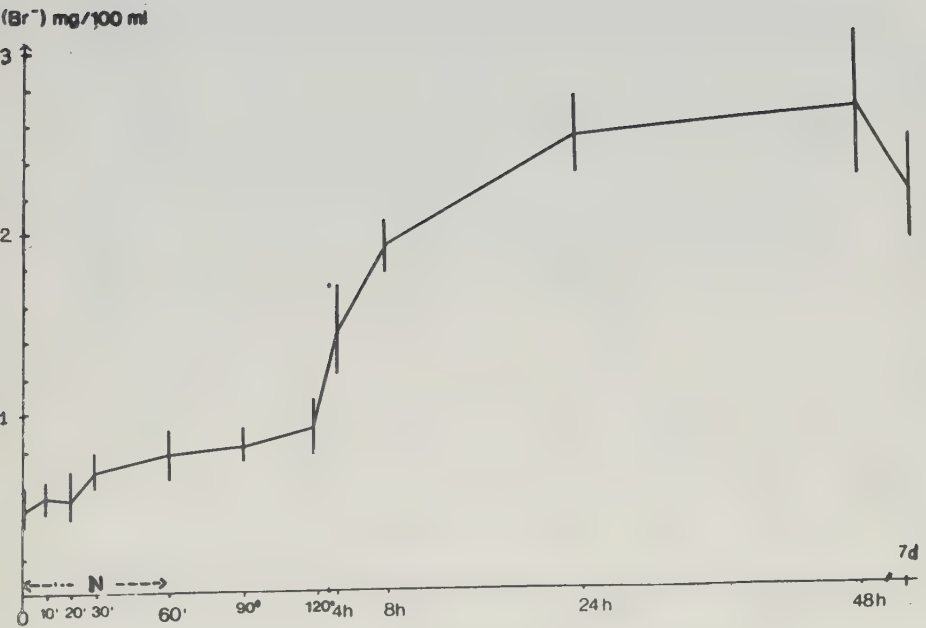


Abb.2

Mittlere Bromidkonzentrationen Gruppe B (Induktionsgruppe) mit Standardabweichungen.

N = Narkose

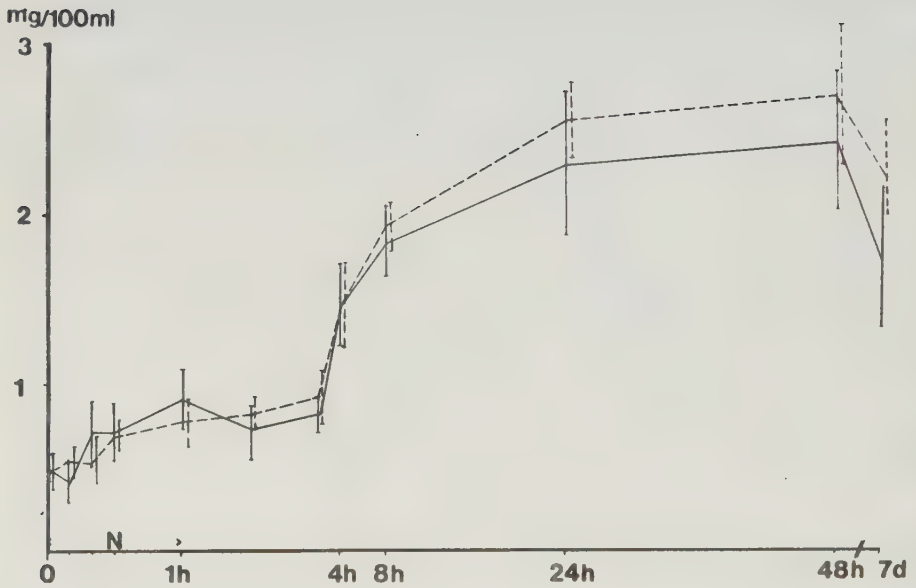


Abb.3

Mittlere Bromidkonzentrationen Gruppe A und B mit Standardabweichungen. Gruppe A mit vollem Strich, Gruppe B mit unterbrochenem Strich dargestellt.

Die Bromidwerte steigen unter der Narkose in beiden Gruppen nur leicht an und bleiben auf einem Plateau bis zur vierten Stunde. Erst dann kommt es zu einem deutlichen Anstieg. Die höchste Bromidkonzentration (2,4 bzw. 2,7 mg%) wird zwei Tage nach der Narkose erreicht. Nach sieben Tagen liegen die Werte mit 1,83 bzw. 2,26 mg% beim Drei- bis Vierfachen des Ausgangswertes. Die größte relative Zunahme der Bromidkonzentrationen $\Delta \frac{\text{Br}}{\text{min}}$ liegt in beiden Gruppen zwischen 120 und 240 min.

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte von Gruppe A und Gruppe B, sowie die dazu berechneten $\hat{t}$ -Werte nach Student und die Standardabweichungen.

Tab.1

Zeit	$\bar{M}(A)$	$\bar{M}(B)$	$\sigma(A)$	$\sigma(B)$	$\hat{t}$
0	0,50	0,46	0,10	0,19	0,43
10	0,42	0,55	0,14	0,10	1,84
20	0,72	0,52	0,20	0,14	2,06
30	0,71	0,68	0,18	0,10	0,33
60	0,88	0,78	0,18	0,14	1,14
90	0,73	0,82	0,14	0,09	1,40
120	0,83	0,92	0,12	0,18	1,03
4h	1,47	1,50	0,20	0,22	0,19
8h	1,83	1,94	0,21	0,15	1,13
24h	2,28	2,56	0,43	0,22	1,49
48h	2,44	2,71	0,40	0,39	1,25
7d	1,83	2,26	0,42	0,25	2,23

Der t-Wert für eine Wahrscheinlichkeit von 5% beträgt bei 13 Freiheitsgraden 2,16. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist t zu allen Entnahmezeiten kleiner als 2,16. Es wird also in allen Fällen die Nullhypothese bestätigt, welche aussagt: Zwischen den Bromidkonzentrationen von Gruppe A und Gruppe B wird auf dem Signifikanzniveau von 95% kein Unterschied gefunden.

Abbildung 4 zeigt die im Rahmen einer anderen Arbeit(4) gemessenen Halothankonzentrationen im Vollblut. Die Werte über 4 Stunden sind nicht mehr dargestellt, da sie unter der Nachweisgrenze lagen.

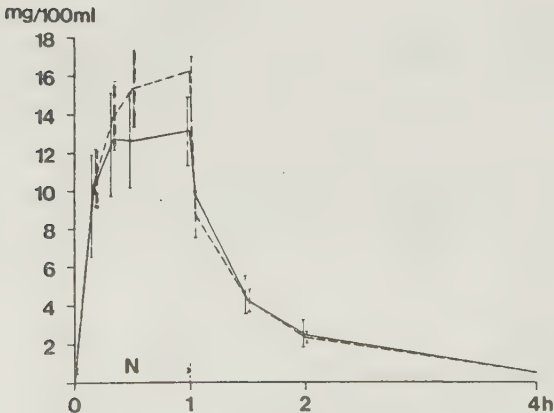


Abb.4

Induktionsgruppe gestrichelt, Kontrollgruppe durchlaufend gezeichnet.

Die Halothankonzentrationen steigen in beiden Gruppen rasch an und erreichen am Ende der Narkose ihren Höchstwert. Danach fallen sie bereits 3 min nach Beginn der Sauerstoffatmung steil ab und liegen 4 Stunden nach der Narkose unter der Nachweisgrenze. In der induzierten Gruppe kommt es zu höheren Maxima, die sich aber nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden.

In Abbildung 5 sind die Halothan- und Bromidkonzentrationen gleichzeitig dargestellt. Der stärkste Anstieg der Bromidkonzentrationen erfolgt in beiden Gruppen zwischen 8 und 24 Stunden nach Narkosebeginn, zu einer Zeit, da die Halothankonzentrationen bereits unter der Nachweisgrenze liegen.

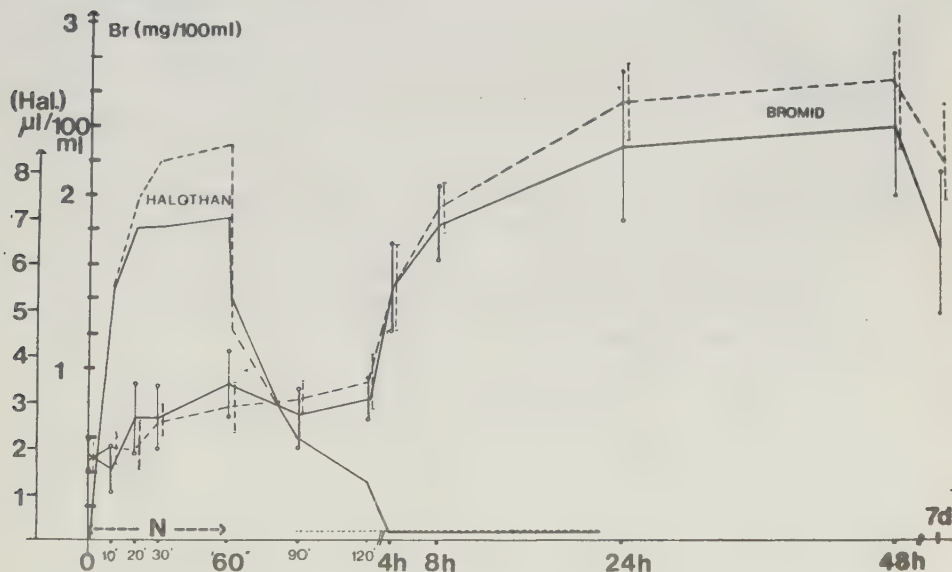


Abb. 5

Induktionsgruppe gestrichelt, Kontrollgruppe durchgehend gezeichnet. N = Narkose

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Einzelwerte aus Gruppe A und B. Bis zur neunzigsten Minute ist die Verlaufstendenz uneinheitlich, danach ist annähernde Parallelität der Kurvenläufe zu erkennen.

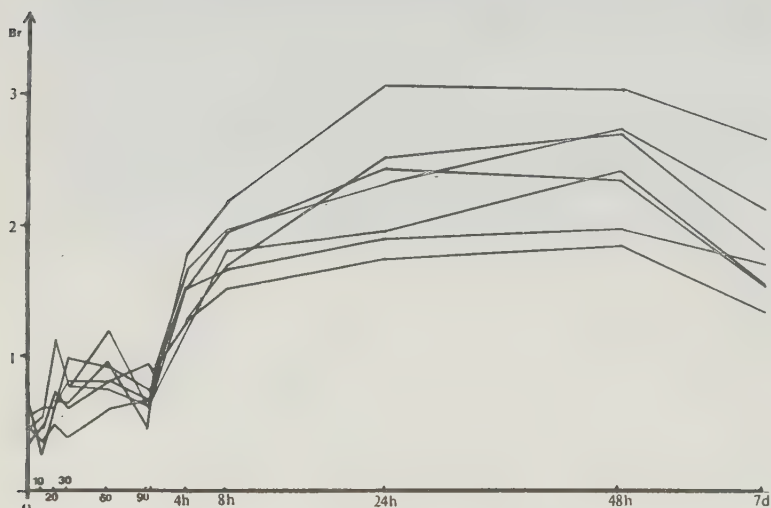


Abb. 6

Graphische Darstellung der Einzelwerte der Gruppe A
(Kontrollgruppe)

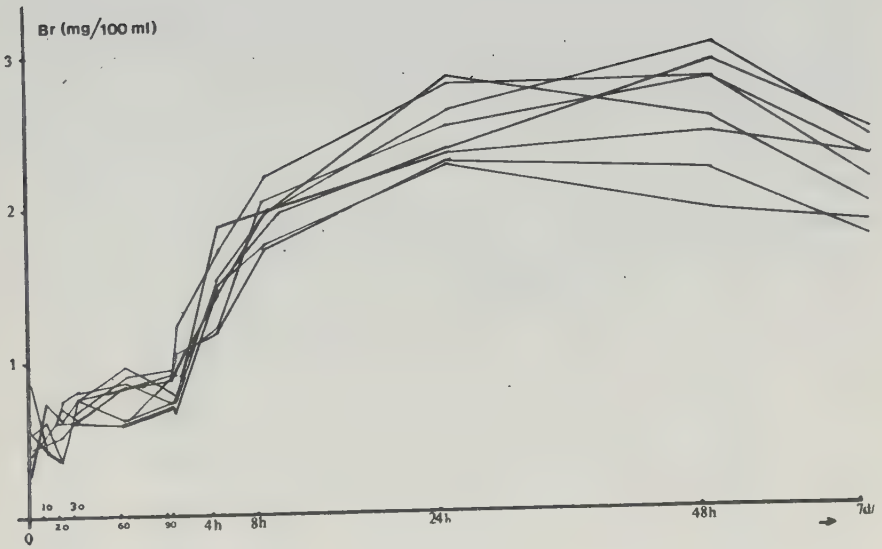


Abb. 7

Graphische Darstellung der Einzelwerte der Gruppe B
(Induktionsgruppe)

In den Tabellen 2 und 3 sind die einzelnen Messwerte aus Gruppe A und B dargestellt.

Tab. 2

Bromidkonzentrationen der Gruppe A (Kontrollgruppe)

in mg%

Nr.	Probanden						
	1	2	3	4	5	6	7
Zeit							
0'	0,49	0,55	0,66	0,56	0,42	0,45	0,35
10'	0,55	0,17	0,36	0,63	0,42	0,36	0,48
20'	1,15	0,77	0,67	0,61	0,75	0,50	0,58
30'	0,77	0,80	1,00	0,82	0,62	0,40	0,55
60'	1,22	0,77	0,93	0,81	0,82	0,61	0,98
90'	0,65	0,88	0,77	0,68	0,96	0,67	0,50
120'	0,72	1,07	0,72	0,85	0,87	0,69	0,90
4h	1,67	1,59	1,78	1,51	1,28	1,19	1,28
8h	1,98	1,96	2,19	1,66	1,53	1,81	1,70
24h	2,33	2,44	3,08	1,90	1,74	1,96	2,53
48h	2,75	2,34	3,05	1,98	1,85	2,41	2,70
7d	2,14	1,56	2,69	1,72	1,34	1,57	1,83

Tab. 3

Bromidkonzentrationen der Gruppe B (Induktionsgruppe)
in mg%

Nr.	Probanden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Zeit								
0	0,53	0,40	0,21	0,42	0,53	0,35	0,88	0,37
10	0,42	0,60	0,64	0,47	0,60	0,49	0,44	0,72
20	0,34	0,39	0,34	0,50	0,61	0,67	0,74	0,59
30	0,75	0,67	0,74	0,61	0,77	0,50	0,80	0,61
60	0,63	0,90	0,97	0,83	0,83	0,60	0,85	0,59
90	0,73	0,95	0,80	0,88	0,91	0,89	0,72	0,70
120	0,66	1,04	1,06	1,23	0,92	0,96	0,75	0,75
4h	1,53	1,21	1,19	1,73	1,46	1,45	1,89	1,50
8h	1,95	1,72	2,06	2,22	1,99	1,90	1,97	1,77
24h	2,90	2,34	2,58	2,85	2,41	2,39	2,68	2,31
48h	2,64	2,30	2,82	2,92	3,23	2,57	3,18	2,04
7d	2,09	1,85	2,40	2,25	2,59	2,41	2,54	1,96

IV. DISKUSSION

Halothan galt bei seiner Einführung und in den ersten Jahren seiner klinischen Anwendung als stoffwechselinert. 1964 konnten Stier et al. in Deutschland und unabhängig davon van Dyke in den USA zeigen, daß Halothan im Organismus zum Teil abgebaut wird (26,30). Als Metaboliten wurden im Urin des Menschen und einiger anderer Spezies Trifluoressigsäure und Bromid gefunden. Rehder und Mitarbeiter berechneten beim Menschen nach Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen Bromidmenge eine Metabolisierungsrate von 12-20% (24). Cascorbi verwendete ^{14}C -markiertes Halothan und wies bis zu 25% der zugeführten Menge als nichtflüchtige Radioaktivität im Urin nach (10).

Die Metabolisierung erfolgt im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen durch das unspezifische Enzymsystem Cytochrom P-450 (27,29,31). Diese Entdeckungen beanspruchten mehr als nur theoretisches Interesse aus drei Gründen:

1. Metabolisierungsprodukte wurden für toxische Nebenwirkungen des Halothan verantwortlich gemacht (1).
2. Über das Enzymsystem Cytochrom P-450 werden auch zahlreiche andere Stoffe abgebaut. Es kommt zu kompetitiver Hemmung nach gleichzeitiger Applikation mehrerer Pharmaka. Das wurde z.B. für Phenobarbital und Ketamine nachgewiesen (21,34).
3. Das Cytochrom P-450-System kann induziert werden, wodurch die Substrate schneller umgesetzt werden. Dies gilt z.B. für Antidepressiva, Antikonvulsiva, Diuretika, Steroidhormone und Antibiotika, aber auch für Halothan

selbst bei chronischer Zufuhr in subnarkotischen Dosen(6,1).

In der Diskussion um toxische Nebenwirkungen der Halothanmetaboliten standen bislang die nach Debromierung des Halothan möglicherweise entstehenden Intermediärprodukte bis zur Trifluoressigsäure im Vordergrund. Sie wurden für Leberschäden im Zusammenhang mit Halothan-narkose verantwortlich gemacht(1,7), konnten aber bisher nicht nachgewiesen werden.

Erst in neuerer Zeit wurde man auf die zentralnervösen Effekte der beim Halothanabbau freiwerdenden Bromidionen aufmerksam(2,3,18,28). Die zentral dämpfende Wirkung von Bromidionen ist seit langem bekannt. Sie sind als Pharmaka mittlerweile obsolet. Heute sind organische bromidhaltige Substanzen von großer, auch sozialmedizinischer Bedeutung, da sie den größten Anteil der frei verkäuflichen Sedativa bilden. Sie führen bei chronischer Einnahme wegen der langen Halbwertszeit des Bromid im menschlichen Organismus zu hohen Bromidspiegeln mit den Symptomen des Bromismus: Schläfrigkeit, Ataxie, verwaschene Sprache, bis hin zu symptomatischen Psychosen(20,23).

Davison und Mitarbeiter verglichen 1975 psychologische Auswirkungen von Halothan- und Isofluranenarkosen auf gesunde Versuchspersonen(12). Jeweils zwei, drei, vier, sechs, acht und dreißig Tage nach Halothan- bzw. Isofluranenarkose wurden die Probanden psychologischen Tests unterzogen. Geprüft wurden intellektuelle Leistungsfähigkeit, Stimmungslage und subjektive Symptome. Beide Substanzen beeinflussten die geprüften Funktionen. Die größten Veränderungen wurden am zweiten Tag nach der Narkose gefunden, nach acht Tagen waren nur noch

geringe Veränderungen nachweisbar. Leichte psychische Alterationen wurden aber noch nach 30 Tagen gefunden. Die Veränderungen nach Halothan waren durchwegs größer als die nach Isofluran, was die Autoren auf unterschiedliche Lipidlöslichkeit und Metabolisierungsrate zurückführten. Mehrfach wurden die beim Halothanabbau freiwerdenden Bromidionen für psychische Alterationen wie die von Davison und Mitarbeitern gefundenen verantwortlich gemacht(3,18,28).

Bisher liegen drei Untersuchungen über Bromidfreisetzung nach Halothannarkose vor (3,18,28). Sie sind wegen unterschiedlicher methodischer Ansätze in ihren Ergebnissen schlecht zu vergleichen. Zum Einen wurden die Untersuchungen teils an Patienten gemacht, bei denen während der Narkose chirurgische Eingriffe unterschiedlichen Schweregrades vorgenommen wurden. Zum Anderen waren die angewendeten Halothandosen auch innerhalb der jeweiligen Kollektive nicht konstant.

Atallah und Geddes bestimmten 1973 die Bromidkonzentrationen im Blut von acht Patienten während und nach Halothannarkose mit kleineren chirurgischen Eingriffen (3). Es wurden 1,5 Vol% Halothan über 20 min gegeben. Die Bestimmung von Bromid erfolgte durch Neutronenaktivierungsanalyse, also wie in der vorliegenden Arbeit durch eine physikalische Methode. Physikalische Bestimmungsmethoden für Bromid sind im Gegensatz zu chemischen, bei denen der störende Einfluß anderer Halogene nur schwer auszuschalten ist, sehr elementspezifisch(16). Die Autoren fanden Leerwerte um 0,6 mg%. Während der Narkose stiegen die Werte um durchschnittlich 0,4 mg%, um in den folgenden 10 min wieder leicht abzufallen. Anschließend stiegen die Konzentrationen

kontinuierlich bis auf etwa 2,4 mg% am Ende der Beobachtungszeit (44 Stunden).

Johnstone und Mitarbeiter bestimmten 1974 die Bromidkonzentrationen bei freiwilligen Versuchspersonen nach Halothannarkose mit durchschnittlich 6,6 Prozentstunden (18).

Die Narkosedauer betrug etwa sieben Stunden bei wechselnden Konzentrationen zwischen 0,5 Vol% und 1,5 Vol% Halothan. Die Bestimmungen erfolgten mit der kolorimetrischen Goldbromidmethode(35). Während der Narkose stiegen die Konzentrationen nur geringfügig über den Ausgangswert von 4,8 auf 5,6 mg% an. Am zweiten Tag betrug der Mittelwert 23 mg%. Die Höchstwerte der einzelnen Versuchspersonen traten zwischen dem zweiten und sechsten Tag auf. Der höchste Einzelwert betrug 33,5 mg%. Neun Tage nach der Narkose lag der Mittelwert noch bei 20 mg%.

Tinker und Mitarbeiter untersuchten 1976 die Bromidfreisetzung an chirurgischen Patienten nach unterschiedlichen Halothandosen von zwei bis acht MAC-Stunden(28). Die Bestimmungen erfolgten mit der kolorimetrischen Rosanilin-Methode(14). Die Autoren fanden als mittleren Leerwert 0,25 mg%. Die Höchstwerte lagen 48 bis 72 Stunden nach der Narkose zwischen 5,2 mg% und 18 mg%. Sie korrelierten mit den applizierten Halothandosen. Auch für die übrigen Entnahmezeiten waren die gemessenen Bromidwerte den jeweils applizierten Dosen proportional, so daß nach Ansicht der Autoren für eine bekannte Halothandosis die nach einer bestimmten Zeit auftretende Bromidkonzentration im Blut vorausgesagt werden kann. Alle Patienten von Tinker und Mitarbeitern zeigten am Ende der Beobachtungszeit (6 bis 22 Tage) noch deutlich erhöhte Bromidkonzentrationen.

Die bei den eigenen Untersuchungen mit RFA gemessenen Bromidkonzentrationen stimmen mit den Ergebnissen von

Atallah und Geddes überein. Demnach hatten die kleineren chirurgischen Eingriffe, während derer die Autoren ihre Messungen durchführten, keinen Einfluß auf die Ergebnisse, was wegen der mit chirurgischen Eingriffen stets einhergehenden Verschiebungen im Salz-Wasserhaushalt von Interesse ist.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Halothan-dosen korrelieren die eigenen Werte auch mit den von Tinker und Mitarbeitern gefundenen.

Die von Johnstone und Mitarbeitern gemessenen Werte liegen durchwegs um eine Zehnerpotenz höher. Da dies auch für die Leerwerte gilt, liegen methodische Unterschiede als Erklärung nahe, zumal Johnstone die relativ störanfällige Goldbromidmethode(14) anwandte.

Auffällig ist bei den Experimenten von Atallah und Geddes, von Johnstone wie auch bei den eigenen Untersuchungen, daß die Bromidkonzentrationen erst einige Zeit nach der Narkose ansteigen. Unterdrückung des Halothanmetabolismus mit steigender Konzentration wurde zuerst von Cascorbi et al. berichtet(7) und durch die Experimente von Sawyer et al. und Brown bestätigt(25,6).

Cohen identifizierte 1975 in Untersuchungen an Herzspendern nach Injektion von ^{14}C -markiertem Halothan die im Urin ausgeschiedenen Metaboliten(11). Den größten Anteil stellte Trifluoressigsäure. Die Ausscheidung von Trifluoressigsäure setzte eine Stunde nach Halothanapplikation ein. Dies stimmt mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchung überein, in der eine starke Zunahme der Bromidkonzentration ab der neunzigsten Minute beobachtet wurde. Anscheinend benötigt der Vorgang der Debromierung, der ja auch den ersten Schritt auf dem Weg zur Trifluoressigsäure darstellt, eine gewisse Anlaufzeit.

Bei allen Autoren liegen die Maxima der Bromidkonzentrationen zwischen dem zweiten und sechsten Tag nach Narkoseende. Die hohe Bromidproduktion bei unterhalb der Nachweisgrenze liegenden Halothanspiegeln im Blut findet ihre Erklärung in der hohen Lipidlöslichkeit des Halothan, die zu einem ständigen Substratangebot aus den Geweben mit großem Lipidanteil führt. Bei den eigenen Untersuchungen lagen die Bromspiegel nach sieben Tagen immer noch höher als die unter Annahme einer Halbwertszeit von 12 Tagen berechneten Werte. Das heißt, daß noch sieben Tage nach der Narkose Halothan abgebaut wird. Ein Patient von Tinker zeigte noch 30 Tage nach Halothannarkose deutlich erhöhte Bromidspiegel.

Bromide führen bei chronischer Zufuhr zu deutlichen Toleranzerscheinungen(20). Die Frage, inwieweit die gemessenen Bromidkonzentrationen postnarkotische psychische Alterationen bewirken könnten, ist deshalb schwer zu beantworten, weil bisherige Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Bromidkonzentration und klinischen Erscheinungen nur an Patienten mit chronischem Bromidabusus durchgeführt wurden. Bei chirurgischen Patienten entspricht die Halothannarkose aber einer akuten Bromidzufuhr.

Nach Untersuchungen von Meyer an psychiatrischen Patienten mit chronischem Bromidabusus tritt eine deutliche sedierende Wirkung erst bei Konzentrationen über 20 mg% auf(20). Definitiv toxische Konzentrationen mit Halluzinationen oder narkoseähnlichem Zustand liegen bei mehr als 150 mg%. Amerikanische Autoren berichten über toxische Erscheinungen bei Patienten mit Bromidtoleranz bereits bei Konzentrationen von 50 mg% (13,32). Im Versuch wurde nach Einnahme von zwei Tabletten Adalin

(entsprechend 1g Carbromal) nach drei Tagen eine maximale Konzentration von 2,35 mg% gemessen(20), was etwa den bei den eigenen Untersuchungen gefundenen Höchstwerten entspricht. In diesem Bereich sind auch für chirurgische Patienten noch keine relevanten Komplikationen zu erwarten.

Dagegen liegen die von Tinker und Mitarbeitern und von Johnstone und Mitarbeitern berichteten Höchstwerte mit 19 mg% bzw. 37 mg% in einem Bereich, in dem auch gegen Bromid tolerante Patienten deutliche zentralnervöse Symptome entwickeln(20). Diese Werte wurden nach Narkosen von fünf bis sieben Stunden Dauer gemessen. In der Klinik sind die Patienten nach mehrstündiger Narkose durch den chirurgischen Eingriff meist schwer belastet. Sie sind in der Regel nicht tolerant gegenüber Bromiden. Deshalb können die nach mehrstündiger Halothannarkose auftretenden Bromidkonzentrationen bei chirurgischen Patienten zu einer deutlichen Sedierung führen und manche Fälle von postoperativer Verwirrtheit erklären.

Halothan wird durch das unspezifische Enzymsystem Cytochrom-P-450 in der Leber abgebaut. Dieses kann durch Phenobarbital und viele andere Pharmaka induziert werden. Auch Halothan selbst kann nach chronischer Zufuhr subnarkotischer Dosen durch Enzyminduktion seinen eigenen Abbau stimulieren. So wurden in einer vergleichenden Untersuchung bei Anästhesisten, die längere Zeit in halothanhaltiger Luft von Operationssälen gearbeitet hatten, höhere Abbauraten für Halothan gefunden als bei einer Kontrollgruppe(7).

Bei den eigenen Untersuchungen wurden hinsichtlich der

Bromidkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen induzierter und nichtinduzierter Gruppe gefunden. Die während der Narkose erreichten Halothan-konzentrationen lagen, anders als erwartet, bei der induzierten Gruppe höher als bei der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. In Untersuchungen an Zwillingen wiesen Cascorbi und Mitarbeiter 1971 deutliche Abhängigkeit der Metabolisierungsrate des Halothan von genetischen Faktoren nach(8,9). Da die Stichprobenanzahl der in der vorliegenden Untersuchung verglichenen Gruppen mit $n=7$ und $n=8$ relativ klein war, ist es denkbar, daß durch die genetisch bedingte Variabilität der Effekt der Enzyminduktion überlagert wurde.

Neuerdings kann die Aktivität des Cytochrom P-450-Systems durch Messung der Abbaugeschwindigkeit von Antipyrin beim Menschen bestimmt werden(14,36). Damit gelingt es, Kollektive mit einheitlicher Aktivität zusammenzustellen und eine Induktion des Enzymsystems nachzuweisen. Vergleichende Untersuchungen unter Einbeziehung dieser Methode könnten genauere Erkenntnisse zur Frage erhöhter Halothanmetabolisierung nach Vorbehandlung mit Pharmaka erbringen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einstündiger Halothannarkose wurden die Bromidkonzentrationen im Blut von 7 mit Phenobarbital vorbehandelten Probanden bis 7 Tage nach Narkosebeginn gemessen. Die Messungen wurden mit Röntgenfluoreszenzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit denen einer nicht vorbehandelten Gruppe (n=8) verglichen.

Unter der Narkose stiegen die Konzentrationen in beiden Gruppen nur wenig über die Ausgangswerte an. Erst nach vier Stunden, zu einer Zeit, als bereits kein Halothan mehr im Blut der Probanden nachweisbar war, erfolgte ein steiler Anstieg der Bromidkonzentrationen. Nach 48 Stunden waren die Maximalwerte erreicht, die etwa das Fünffache der Ausgangswerte betrugen. Noch nach 7 Tagen waren die Bromidkonzentrationen viermal so hoch wie die Ausgangswerte. Zu keinem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelter Gruppe und Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf mögliche postoperative psychische Alterationen nach Halothannarkose diskutiert. Der Vergleich mit bisher bei Bromidintoxikationen gefundenen Konzentrationen ergab, daß nach mehrstündiger Halothannarkose bei chirurgischen Patienten mit Sedierung oder anderen psychischen Alterationen durch hohe Bromidspiegel gerechnet werden muß.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Airaksinsn M.M., Tammisto T.: Toxic actions of the metabolites of Halothane.
Ann. med. exp. Fenn. 46,212 (1968)
- 2) Anesthesiology, Editorial Views: A new aspect of the metabolism of Halothane.
Anesthesiology 44,191 (1976)
- 3) Atallah M.M., Geddes J.C.: Metabolism of Halothane during and after anaesthesia in man.
Brit. J. Anaesth. 45,464 (1973)
- 4) Bauer T.: Dissertation aus der Anästhesieabteilung der chirurgischen Poliklinik der Universität München. Noch nicht veröffentlicht. (1977)
- 5) Bennicke K.A., Hagelstein J.O., Hansen E.P.: Leberschäden nach Halothannarkose - post oder propter?
Anästhesist 13,9 (1963)
- 6) Brown B.R., Sagalyn A.M.: Hepatic microsomal enzyme induction by inhalation anesthetics: Mechanism in the rat.
Anesthesiology 40,152 (1974)
- 7) Bunker J.P., Forrest W.H.jr, Masteller F.: The National Halothane Study. Washington D.C.
Government Printing Office (1969)
- 8) Cascorbi H.F.: Factors causing differences in Halothane biotransformation. Aus: Biotransformation of general anesthetics;
Ed.: G.D. Santo; J.A.C. 12,63 (1974)
- 9) Cascorbi H.F., Vessel E.S., Blake D.A. et al.: Genetic and environmental influence on Halothane metabolism in twins.
Clin. Pharmacol. Ther. 12,50 (1971)

- 10) Cascorbi H.F., Blake D.A., Helrich M.: Differences in the biotransformation of Halothane in man.
Anesthesiology 32,119 (1970)
- 11) Cohen E.N., Truddel J.R., Edmunds H.N., Watson E.: Urinary metabolites of Halothane in man.
Anesthesiology 43,392 (1975)
- 12) Davison L.A., Steinhelber J.C., Eger E.I., Stevens W.C.: Psychological effects of Halothane and Isoflurane Anesthesia.
Anesthesiology 43,313 (1975)
- 13) Gaff G., Rand M.J., Diamond J.: A rapid screening test for bromism.
Med. J. Aust. 1,967 (1969)
- 14) Goodwin J.F.: Colorimetric measurment of serum bromide with a bromate-rosaniline method.
Clinical Chemistry 17,544 (1971)
- 15) Hauck G.: Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten in Blut, Urin und Gewebe.
Archiv für Toxikologie 23,273 (1968)
- 16) Hauck G.: Bestimmung toxikologisch wichtiger Elemente in biologischem Material mittels Röntgenfluoreszenzanalyse.
Z. Anal. Chem. 243,98 (1968)
- 17) Johnstone R.E., Andrews R., Brummond W.jr.: Bromide concentrations of anesthetists.
Anesthesiology 43,128 (1975)
- 18) Johnstone R.E., Kennel E.M., Behar M.G., Brummond W., Ebersole R.C., Shaw L.M.: Increased serum bromide concentration after Halothane anesthesia in man.
Anesthesiology 42,598 (1975)

- 19) Linde H.A., Berman M.L.: Nonspecific stimulation of drug metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents.
Anesth. Analg. 50,656 (1971)
- 20) Meyer G.: Klinische Untersuchungen bei chronischen Bromidintoxikationen.
Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 144,169 (1974)
- 21) Pearson G.R., Bogan J.A., Sauford J.: An increase of the half live of pentobarbitone with the administration of halothane in sheep.
Br. J. Anaesth. 45,385 (1973)
- 22) Pichelmayr J., Pichelmayr R.: Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan.
Anästhesist 13 (1963)
- 23) Poser W., Echternkamp M.: Mißbrauch bromhaltiger Schlaf- und Beruhigungsmittel.
Dtsch. med. Wschr. 99,2489 (1974)
- 24) Rehder K., Forbes J., Alter H., Hessler O., Stier A.: Halothane biotransformation in man: a quantitative study.
Anesthesiology 28,711 (1967)
- 25) Sawyer D.C., Eger E.I.jr. Bahlmann S.H., Cullen B.F., Impelman D.: Concentration dependence of hepatic Halothane metabolism.
Anesthesiology 34,230 (1971)
- 26) Stier A.: Trifluoroacetic acid as metabolite of Halothane.
Biochem. Pharmac. 13,1544 (1964)
- 27) Stier A., Gerth J.: Zum Stoffwechsel von Halothan.
Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 250,284 (1965)

28) Tinker J.H., Gandolfi A.J., Van Dyke R.A.: Elevation of Plasma Bromide levels in patients following Halothane anesthesia.

Anesthesiology 44,194 (1976)

29) Uehleke H., Hellmer K.H., Tabarelli-Poplowski S.: Metabolic activation of Halothane and its covalent binding to liver endoplasmatic proteins in vitro.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 279,39 (1973)

30) van Dyke R.A., Chenoweth M.B.: Metabolism of volatile anesthetics.

Anesthesiology 26,348 (1965)

31) van Dyke R.A., Chenoweth M.B.: The metabolism of volatile anesthetics - II In vitro metabolism of metoxyflurane and Halothane in rat liver slices and cell fractions.

Biochem. Pharmakol. 14,603 (1965)

32) Wagner C.P., Bunbury D.E.: Incidence of bromide intoxication among psychotic patients.

J.A.M.A. 95,1725 (1930)

33) Weber-Guskar D.: Haupt- und Nebenwirkungen moderner Inhalationsanästhetika.

Dissertation. München (1974)

34) White P.E., Johnston R.R., Pudwill C.R.: Interaction of Halothane and ketamine in rats.

Anesthesiology 42,179 (1975)

35) Wright E.R., Smith R.A., Black S.: Bromine.

In: Colorimetric determination of non-metals.

BolázD.F. Ed. Interscience New York, N.Y. (1958)

36) Rietbrock I.: Biotransformation von Inhalationsanästhetika und ihre Bedeutung für klinische Nebenwirkungen.

Anästhesist 24,381 (1975)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für die Themenstellung und viele wertvolle Hinweise und Ratschläge.

LEBENS LAUF

Ich, Dag Lindström, wurde am 27. Januar 1946 als Sohn des Kunstmalers Sven-Anker Lindström und seiner Frau Irma Lindström, geb. Hohenemser, in Pfronten geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Ulm und Düsseldorf wechselte ich 1956 auf das Städt. Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf über, wo ich 1965 das Abitur ablegte. Vom Wintersemester 1965/66 an war ich zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München zugelassen, wo ich 1976 die Ärztliche Prüfung ablegte. Im darauffolgenden Jahr arbeitete ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Eichstätt (Chirurgie), in der I. Universitäts-Frauenklinik München (Gynäkologie) und im Städt. Krankenhaus München-Oberföhring (Innere Medizin).

